

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 253 327  
A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87109989.1

(51) Int. Cl.4: C07C 87/28 , C07C 93/08 ,  
C07C 93/06

(22) Anmeldetag: 10.07.87

(30) Priorität: 11.07.86 HU 287386  
20.05.87 HU 287386

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
20.01.88 Patentblatt 88/03

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti  
Termékek Gyára RT.  
To utca 1-5  
H-1045 Budapest IV(HU)

(72) Erfinder: Korbonits, Dezső, Dr.  
Vérhalom utca 27/d.  
H-1025 Budapest(HU)  
Erfinder: Kiss, Pál, Dr.  
Vetés utca 82.

H-1046 Budapest(HU)  
Erfinder: Szekeres, László, Dr.

Kazinczy utca 2.  
H-6720 Szeged(HU)  
Erfinder: Papp, Gyula, Dr.  
Bécsi krt. 37-39.

H-6722 Szeged(HU)  
Erfinder: Kovács, Gábor, Dr.  
Róna park 4.

H-1142 Budapest(HU)  
Erfinder: Sánta, geb. Csutor, Andrea  
Frankel Leó ut 96.

H-1023 Budapest(HU)  
Erfinder: Virág, Sándor, Dr.  
Sallai L. u. 29/a.

H-1136 Budapest(HU)  
Erfinder: Udvari, éva, Dr.  
Olajos utca 2/a.

H-6724 Szeged(HU)  
Erfinder: Bata, Imre  
Keleti K. utca 29.

H-1024 Budapest(HU)  
Erfinder: Mármárosi, geb. Kellner, Katalin  
Ybl M. sétány 19.

H-2051 Bátorbágy(HU)  
Erfinder: Tardos, László, Dr.  
Egri L. u. 34.

H-1111 Budapest(HU)  
Erfinder: Körmöczy, Péter, Dr.  
Uri utca 33.

H-1014 Budapest(HU)  
Erfinder: Gergely, Vera, Dr.  
Tinódi utca 9-11.  
H-1095 Budapest(HU)

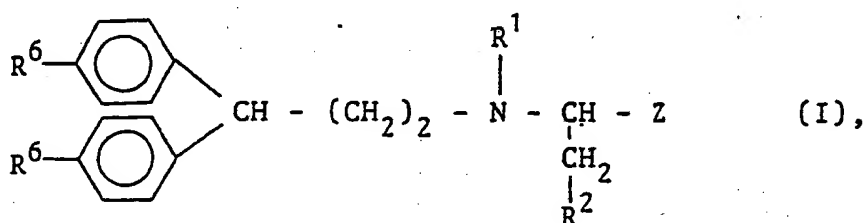
**EP 0 253 327 A2**

Erfinder: Vargal, Zoltán, Dr.  
Vezér utca 59/b.  
H-1144 Budapest(HU)

74 Vertreter: Patentanwälte Beetz sen. - Beetz  
jun. Timpe - Siegfried - Schmitt-Fumian  
Steinsdorfstrasse 10  
D-8000 München 22(DE)

54 Neue Diphenylpropylamin-Derivate, ihre Herstellung sowie ihre pharmazeutische Verwendung.

57 Die Erfindung betrifft neue Diphenylpropylamin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin bedeuten:

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl oder n-Decyl,

Z (a) eine durch R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierte Phenylgruppe, wobei bedeuten:

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, Nitro, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Phenoxy oder Benzyloxy,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Acetamino oder Carboxy oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen Methylendioxy oder

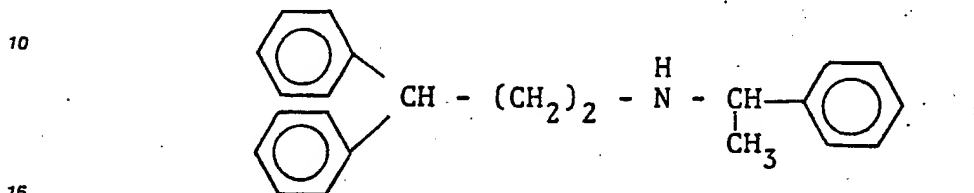
(b) 4-Methoxynaphthyl oder 4-Ethoxynaphthyl, und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor, mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoffatom bedeuten,

ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und entsprechende pharmazeutische Mittel mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffen, die in erster Linie zur Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen vorteilhaft angewandt werden können.

# Neue Diphenylpropylamin-Derivate, ihre Herstellung sowie ihre pharmazeutische Verwendung

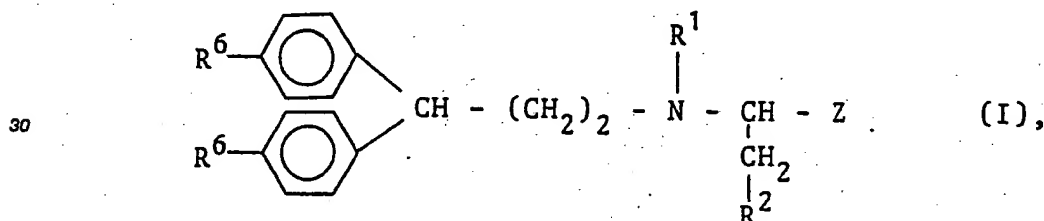
Die Erfindung betrifft neue Diphenylpropylamin-Derivate mit therapeutisch vorteilhaften Eigenschaften, die in erster Linie bei Herz- und Kreislauferkrankungen angewendet werden können, Verfahren zu ihrer Herstellung und entsprechende pharmazeutische Mittel.

Von mehreren Diphenylpropylamin-Derivaten ist bekannt, daß sie vorteilhafte herztherapeutische Eigenschaften besitzen. Hierzu gehört zum Beispiel das Prenylamin (Arzneimittelforschung 10 (1960), 569, 573, 583; Arch. Pharm. 295 (1962), 196). Ein ebenfalls in breitem Maße angewandtes Arzneimittel ist das Fendilin der Formel



das bei ischämischen Herzerkrankungen mit Erweiterung der Coronargefäße und Calciumantagonismus, wie im Falle von Angina pectoris und einigen anderen Kreislauferkrankungen (HU-B-150 534), eingesetzt wird. Es wurden zahlreiche Fendilin-Derivate angegeben, bei denen eine oder beide Phenylgruppen der Diphenylpropylaminogruppe beliebig substituiert sind. Bei keinem dieser Derivate wurde eine bedeutende, das Fendilin übertreffende biologische Wirkung beschrieben (J. für Prakt. Chem. 34 (1966); Magy. Kém. Folyóirat 74 (1968) 20).

Überraschenderweise wurde im Rahmen der Erfindung festgestellt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I vorteilhafte biologische Wirkungen aufweisen:



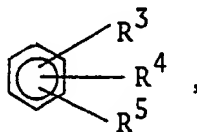
35 worin bedeuten:

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, methyl oder n-Decyl,

Z (a) eine durch R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierte Phenylgruppe

40



45

wobei bedeuten:

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, Nitro, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Phenoxy oder Benzyloxy,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Acetamino oder Carboxy oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen Methylendioxy oder

50 (b) 4-Methoxynaphthyl oder 4-Ethoxynaphthyl und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor,

mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können, und ihre Säureadditionssalze.

Die Derivate der allgemeinen Formel I, bei denen R<sup>2</sup> Methyl, R<sup>3</sup> Halogen und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeuten, besitzen eine bedeutende antianginöse Wirkung. Das Halogenatom kann dabei Fluor, Chlor oder Brom sein. So ist die antianginöse Wirkung von 2-(4-Chlorphenyl)-6,6-diphenyl-3-azahexan-hydrochlorid bei mit Vasopressin hervorgerufener akuter Coronarinsuffizienz an Ratten außerordentlich stark. Bei intravenöser Verabreichung zwei Minuten vor den Auslösen der Vasopressin-Angina (2 NE/kg i.v.) beträgt die ED<sub>50</sub> bei dieser Verbindung 0,054 mg/kg. Im Vergleich hierzu beträgt der gemessene ED<sub>50</sub>-Wert des Fendilins unter ähnlichen Bedingungen 2,30 mg/kg. Die genannte Verbindung ist also unter diesen Bedingungen etwa 42mal wirksamer als Fendilin.

Eine andere, sehr vorteilhafte therapeutische Eigenschaften besitzende Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die Derivate, bei denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeuten und der Benzolring der Phenylethylgruppe mehrfach substituiert ist.

In diesem Fall ist besonders vorteilhaft, wenn der Substituent R<sup>3</sup> eine Alkoxygruppe ist. Verbindungen dieses Typs haben nicht nur die für das Fendilin charakteristische, aber stärkere und länger andauernde antianginöse Wirkung, sondern sie besitzen überraschenderweise auch in der Therapie von Herzerkrankungen vorteilhafte andere, neuartige Wirkungen. So übertrifft das 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,6-diphenyl-3-azahexan (das Hydrochlorid dieser Verbindung ist im folgenden als KHL-8430 abgekürzt) bei Vasopressin-Angina an Ratten beziehungsweise bei durch Coronarocclusion ausgelösten ischämischen Zuständen an Hunden das Fendilin in Stärke und Dauer der pharmakologischen Wirkung bei weitem, außerdem ist es bei i.v.-und p.o.-Verabreichung auch weniger toxisch als diese Vergleichsverbindung.

In Tabelle 1 sind für Vasopressin-Angina bei Ratten (Papp und Szekeres, Arch. Int. Pharmacodyn. 160 - (1966) 147) 2 Minuten nach der i.v.-Verabreichung beziehungsweise 60 Minuten nach der p.o.-Verabreichung gemessene antianginöse Aktivität, die an den Ratten gemessenen i.v.-und p.o.-Werte der akuten Toxizität, die therapeutischen Indices und der relative therapeutische Index für KHL-8430 und Fendilin aufgeführt.

Tabelle 1

Verbindung	i.v.			Rel. Index*	oral			Rel. Index*
	ED <sub>50</sub> mg/kg	LD <sub>50</sub> mg/kg	LD <sub>50</sub> ED <sub>50</sub>		ED <sub>50</sub> mg/kg	LD <sub>50</sub> mg/kg	LD <sub>50</sub> ED <sub>50</sub>	
KHL-8430	0,34	16,0	47,1	8,89	8,4	1400	166,7	4,17
Fendilin	2,30	12,2	5,3		20,0	800	40,0	

\* = KHL-8430  
Fendilin

Das KHL-8430 senkt an Hunden die durch Coronarocclusion ausgelöste Myocardialischämie (Szekeres und Mitarb., J.Pharm. Exp. Ther. 196 (1976) 15) bei i.v.-und p.o.-Verabreichung ebenfalls stärker und hauptsächlich erheblich länger als Fendilin. Den detaillierten hämodynamischen Untersuchungen an Hunden zufolge senkt das KHL-8430 gegenüber Fendilin und anderen bekannten Calciumantagonisten (zum Beispiel Verapamil, Nifedipin) den arteriellen Blutdruck unter Coronarocclusion nur in geringem Maße, es senkt die Herzfrequenz nicht und verringert an den ischämischen Gebieten des Herzens die Ausdehnung der Aktivierungszeit bedeutend, was ein wichtiger Faktor für die Ausbildung von Arrhythmien des sogenannten "Re-entry"-Typs ist.

Mit KHL-8430 können als im Gegensatz zu Fendilin überraschenderweise die durch Coronarocclusion entstehenden Kammer-Extrasystolen vermindert werden. Seine antiarrhythmische Wirkung ist so bedeutend, daß es bei der Vorkammer- und Kammermuskulatur von Katzenherzen in situ eine Fendilin, Verapamil und andere Calciumantagonisten bei weitem übertreffende und mit einem in der Therapie in breitem Maße angewandten Arzneimittel, dem Mexiletin, identische Wirkung aufweist. An wachen Hunden senkt das KHL-8430 in einer i.v.-Dosis von 2 mg/kg die 24 Stunden nach der Harris'schen "zweistufigen" Coronarabbin-  
 5 dung auftretende extrasystolische Aktivität bedeutend, während Fendilin und Verapamil an diesen Arrhythmie-Modellen keine signifikante Wirkung zeigen. Bei oraler Verabreichung senkt KHL-8430 auch die Häufigkeit der Extrasystolen in sehr bedeutendem Maße und in Abhängigkeit von der Dosis. Die Tatsache,  
 10 daß es bei einem Großteil der Fälle die Herzrhythmusstörungen auch in vollem Umfang aufheben konnte, weist auf die sehr hohe Wirksamkeit des KHL-8430 hin.

Ein spezieller Vorteil besteht auch darin, daß bei oraler Gabe von KHL-8430 die starke antiischämische Schutzwirkung sehr gleichmäßig ist, was in therapeutischer Hinsicht das Einstellen des gewünschten konstanten Blut spiegels außerordentlich begünstigt.

15 In diesen sehr günstigen Wirkungen bei der Therapie von Herzerkrankungen ist das KHL-8430 aufgrund der detaillierten Untersuchungen des Mechanismus organspezifisch; hierfür können vor allem die in den Coronarien zur Geltung kommende calciumantagonistische Wirkung beziehungsweise auch die schnelle Blockierung des Natriumkanals verantwortlich gemacht werden. Die in diesen engeren Kreis der Verbindungen der allgemeinen Formel I gehörenden Verbindungen besitzen im Gegensatz zu Fendilin und anderen  
 20 Calciumantagonisten im antianginösen bzw. antiarrhythmischen Dosisbereich keine cardiodepressive Wirkung, was ein herausragender Vorteil ist.

Bei den Untersuchungen ergab sich beim Vergleich der hämodynamisch wirksamen (den Blutdruck beziehungsweise die Kontraktilität der linken Kammer senkenden) sowie der antiischämischen ("antianginösen") und antiarrhythmischen ("antifibrillären") Dosen (ED<sub>50</sub>) von i.v. verabreichtem KHL-8430,  
 25 Verapamil und Fendilin, daß der "hämodynamische therapeutische Index" der untersuchten drei Calciumantagonisten bei KHL-8430 bei weitem am günstigsten ist, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

30

35

40

45

50

55

Tabelle 1

Antiischämische, antiarrhythmische, hämodynamische Wirkung  
des Calciumantagonisten

Parameter und Tendenz der Veränderung	Verapamil	Fendilin	KHL-8430
Hämodynamische Angaben:			
BP	0,20	0,74	2,25
HR	0,75	5,00	7,20
dP/dt max	0,07	0,49	6,00
FFT der Vorkammer	1,5	2,8	1,8
durch Vasopressin ausgelöste Angina	0,1	1,2	0,6
BP antianginös (ED <sub>25</sub> )	2,0	0,62	3,75
BP FFT der Vorkammer (ED <sub>25</sub> )	0,13	0,26	1,25
dP/dt max antianginös (ED <sub>25</sub> )	0,7	0,41	10,00
dP/dt max FFT der Vorkammer (ED <sub>25</sub> )	0,04	0,175	3,33

Anmerkung: BP = Blutdruck

HR - Herzfrequenz

FFT = Fibrillationsschwelle

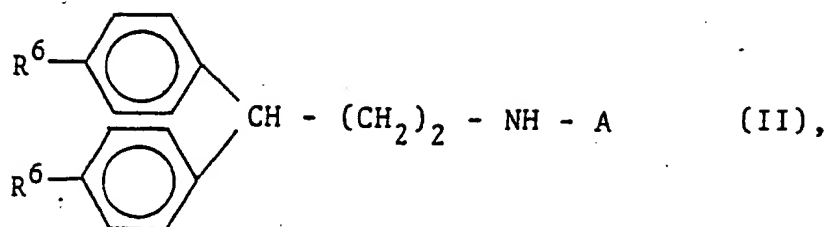
dP/dt max = Kontraktilität der linken Kammer.

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch folgende Maßnahmen gekennzeichnet:

(A) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R<sup>1</sup> = H:

(A1) einstufige oder erforderlichenfalls zweistufige reduktive Kondensation eines Diphenylpropylamins der Formel II



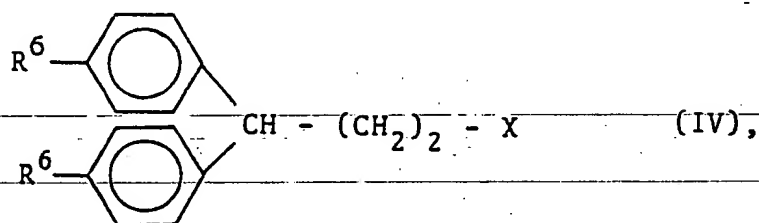


10 worin A Wasserstoff und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeuten, mit einem Keton der allgemeinen Formel III



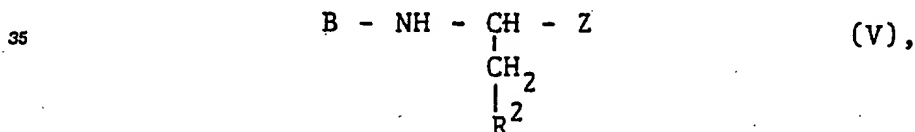
mit R<sup>2</sup> und Z wie oben;  
oder

20 (A2) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



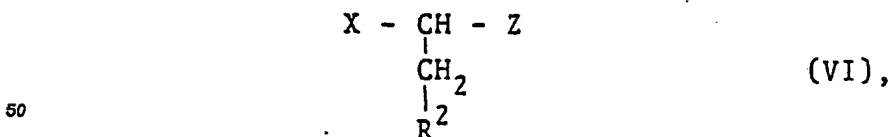
30

worin X Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod, und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



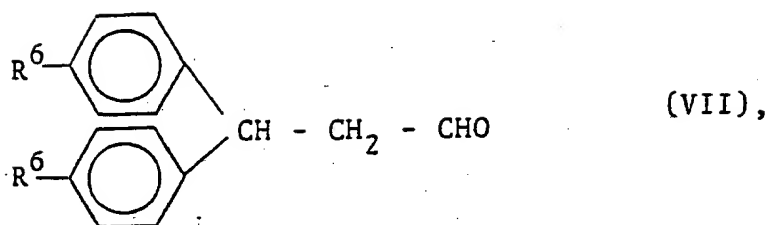
40 worin B Wasserstoff oder Benzyl und R<sup>2</sup> und Z dasselbe wie oben bedeuten,  
und  
Debenzylierung der erhaltenen Verbindung, wenn B Benzyl ist;  
oder

(A3) Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel II, worin A Wasserstoff oder Benzyl und R<sup>6</sup>  
45 Wasserstoff oder Fluor bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



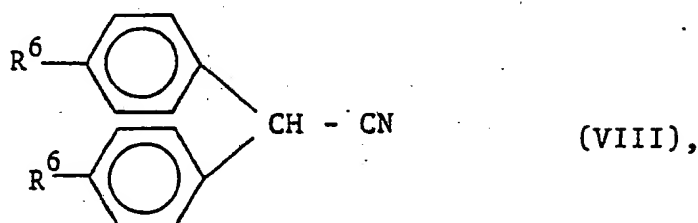
worin R<sup>2</sup>, Z und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, und  
Debenzylierung der erhaltenen Verbindung, wenn A Benzyl ist;  
oder

55 (A4) einstufige oder erforderlichenfalls zweistufige reduktive Kondensation eines Diphenylpropionalde-  
hyds der Formel VII

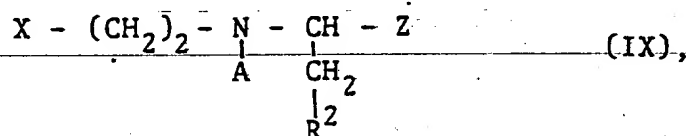


10 worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,  
mit einem Amin der Formel V, worin B Wasserstoff und R<sup>2</sup> und Z dasselbe wie oben bedeuten;  
oder

(A5) Umsetzung eines Diphenylacetonitrils der Formel VIII



20 worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX

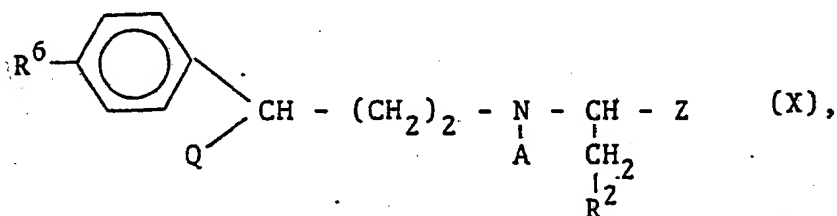


worin R<sup>2</sup>, Z und X die oben angegebene Bedeutung besitzen und A Benzyl ist,  
und

Austausch der Cyangruppe und der Benzylgruppe gegen Wasserstoff bei der so erhaltenen Verbindung;

35 oder

(A6) Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel X



worin Q Hydroxy oder Halogen, A Wasserstoff oder Benzyl, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> und Z dasselbe wie oben bedeuten,  
oder eines Salzes davon in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Benzol oder Fluorbenzol

und

Debenzylierung der erhaltenen Verbindung, wenn A Benzyl ist;

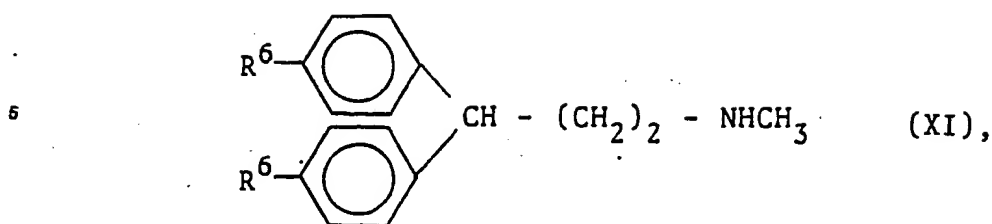
50 oder

(B) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R<sup>1</sup> = Methyl;

(B1) N-Methylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit R<sup>1</sup> = H in an sich bekannter  
Weise unter Überführung in ein tertiäres Amin,

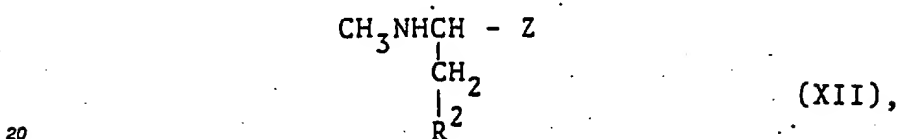
oder

55 (B2) Umsetzung eines Amins der Formel XI



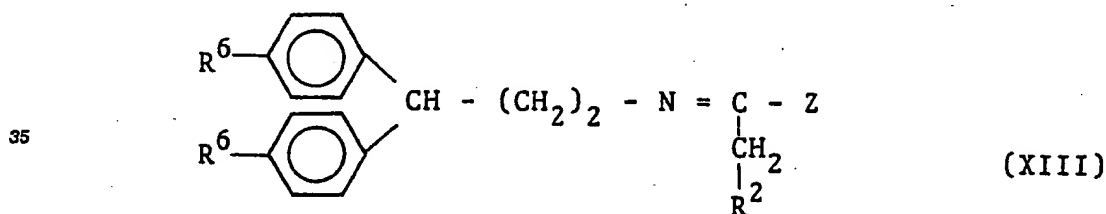
10 worin  $\text{R}^6$  Wasserstoff oder Fluor bedeutet,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin  $\text{R}^2$ , X und Z die oben angegebene Bedeutung  
besitzen;  
oder

15 (B3) Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel XII

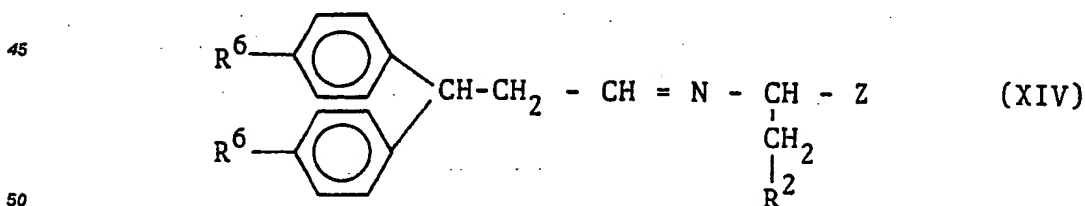


worin Z und  $\text{R}^2$  dasselbe wie oben bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin  $\text{R}^6$  und X die beim Verfahren A2 angegebene Bedeutung besitzen,  
und gewünschtenfalls Überführung der jeweils erhaltenen Verbindungen der Formel I mit anorganischen  
25 oder organischen Säuren in entsprechende Säureadditionssalze, insbesondere physiologisch gut ver-  
trägliche Salze.

Bei den Verfahren A1 und A4 kann die reduktive Kondensation in zwei Schritten durchgeführt werden,  
indem durch Umsetzen der primären Amine der Formeln II beziehungsweise V mit den Carbonylverbindun-  
gen der Formeln III beziehungsweise VII die Schiff'schen Basen der Formel XIII



40 beziehungsweise XIV



hergestellt und diese dann zu Verbindungen der Formel I reduziert werden. Die Kondensation kann in  
einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in Benzol, Toluol und/oder Xylol, durchgeführt werden. Zur  
Beschleunigung der Reaktion kann dabei das entstehende Wasser abgetrennt werden, z. B. mit einem  
55 wasserabscheidenden Aufsatz. Die Kondensation kann auch in einem lösungsmittelfreien Medium durch  
Vermischen der Amin- und der Carbonylverbindungen vorgenommen werden, wobei die Wasserabspaltung  
durch Erwärmen und Anwendung von vermindertem Druck erheblich begünstigt wird.

Die Reduktion der Schiff'schen Base erfolgt vorzugsweise durch katalytische Hydrierung mit üblichen Metall- und Edelmetallkatalysatoren, zum Beispiel mit Nickel-, Palladium- und Platinkatalysatoren. Die Katalyse kann bei Atmosphärendruck oder Wasserstoffüberdruck bei einer Temperatur von 20 - 120°C, vorzugsweise bei 18 - 30°C, und einem Druck von 10000 - 100000 Pa, durchgeführt werden. Als Lösungsmittel können vorzugsweise Alkohole (zum Beispiel Methanol oder Ethanol) sowie Dioxan verwendet werden. Die Reaktion kann auch mit chemischen Reduktionsmitteln, zum Beispiel mit komplexen Metallhydriden, vorzugsweise mit Natriumtetrahydroborat, oder mit Aluminiumamalgam oder Natriumamalgam oder durch elektrolytische Reduktion durchgeführt werden.

Die reduktive Kondensation kann auch in zwei Stufen vorgenommen werden, wobei als Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und als Reduktionsmittel Palladiumkohle verwendet werden.

Bei den Verfahren A2, A3, B2 und B3 können als Lösungsmittel Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Aceton und/oder Alkohole sowie sehr vorteilhaft Dimethylformamid verwendet werden. Das Verbinden kann durch Erhitzen auf 50 - 150°C beschleunigt werden. Die bei der Reaktion entstehende Halogenwasserstoffsäure kann mit üblichen anorganischen Basen, vorzugsweise mit Kaliumcarbonat, gebunden werden, die Reaktion kann aber auch in Gegenwart von organischen tertiären Basen oder in Gegenwart von im Überschuß vorhandenem reagierenden Amin durchgeführt werden.

Beim Verfahren A5 kann die Reaktion in Gegenwart üblicher Säurebindungsmittel vorgenommen werden, wobei im ersten Schritt eine durch eine Cyanogruppe substituierte Verbindung der allgemeinen Formel I entsteht, bei der die Cyanogruppe in an sich bekannter Weise gegen ein Wasserstoffatom ausgetauscht werden kann. Das Verfahren wird vorzugsweise so durchgeführt, daß in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Toluol oder Benzol, Natriumamid als Säurebindungsmittel und als die Cyano- gruppe entfernendes Reagens verwendet wird.

Das Verfahren A6 kann unter Anwendung der in der DD-PS 33 285 beschriebenen Methoden durchgeführt werden. Die Reaktion findet mit einem Friedel-Crafts-Katalysator, vorzugsweise mit Aluminiumchlorid, in Benzol bei der Siedetemperatur des Mediums statt, wobei das Benzol auch als Reagens dient. Dabei kann auch von einem 1-Phenyl-1,2-alkenylamin-Derivat ausgegangen werden, das vorzugsweise aus der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel X durch Wasserabspaltung oder Abspaltung der Halogenwasserstoffsäure hergestellt werden kann.

Die als Ausgangsstoffe dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel X können hergestellt werden, indem man 3-Phenyl-3-hydroxypropylamin mit dem entsprechenden Keton der Formel III einer reduktiven Kondensation unterwirft und dann gewünschtenfalls die Hydroxylgruppe mit Thionylchlorid gegen ein Chloratom austauscht; der Austausch der Hydroxylgruppe kann aber auch mit der in der Friedel-Crafts-Reaktion entstehenden Halogenwasserstoffsäure vorgenommen werden.

Die Schutzgruppen A und B können während der obigen Reaktionen durch katalytische Hydrierung in Essigsäure unter Verwendung von Platinoxid- oder Palladiumkatalysatoren mit einer annähernd theoretischen Ausbeute entfernt werden.

Beim Verfahren B1 werden vorzugsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom ist, in Ameisensäure-Lösung durch Erhitzen mit wässriger Formaldehydlösung in entsprechende tertiäre Amine übergeführt.

Die Verfahren B2 und B3 können vorteilhaft gemäß den Verfahren A2 und A3 verwirklicht werden.

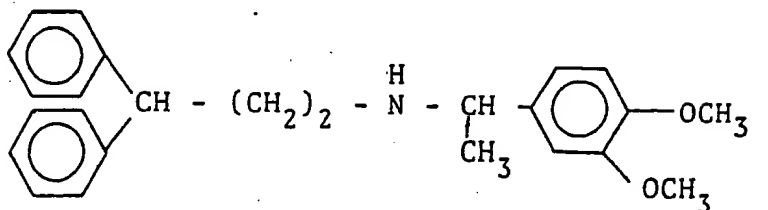
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden mit organischen oder anorganischen Säuren in ihre entsprechenden Salze übergeführt. Als organische und anorganische salzbildende Stoffe können vorteilhaft Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure und/oder Nicotinsäure verwendet werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können mit neutralen, nicht toxischen, anorganischen und/oder organischen Trägerstoffen und in der Arzneimittelindustrie gebräuchlichen anderen Hilfsstoffen zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden. Solche Arzneimittelpräparate können Tabletten, Filmtabletten, Dragees, dünndarmlösliche Dragees, Zäpfchen, Kapseln, Mikrokapseln, flüssige oder feste Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen sein. Als Trägerstoff können vorzugsweise Talcum, verschiedene Dextrinderivate, Gelatine, Wasser und/oder Poly(alkylen-alkohole) dienen. Die Präparate können auch mit weiteren Hilfsstoffen, wie beispielsweise mit Emulgier- bzw. Suspensionsmitteln, Salzen, Puffersubstanzen, den Zerfall begünstigenden und anderen therapeutisch wirksamen Stoffen hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von der Anwendungsart, vom Zweck, von der Körpermasse sowie vom Alter des Patienten und von anderen Parametern in Dosen von 1 - 300 mg angewandt werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von 2-(3,4-Dimethylphenyl)-6,6-diphenyl-3-azahexan der Formel



Das Hydrochlorid ist im folgenden mit KHL-8430 abgekürzt.

(a1) Ein Gemisch aus 3,3-Diphenylpropylamin (84,5 g; 0,4 mol) und 3,4-Dimethoxyacetophenon (72,1 g; 0,4 mol) wird unter Rühren bei einem Druck von 130 - 160 Pa 10 Stunden lang auf 90°C gehalten, wobei das entstehende Wasser ständig abdestilliert wird. Die Masse des nach dem Abkühlen fest werdenden rohen N-( $\alpha$ -Methyl-3,4-dimethoxy-benzyliden)-3,3-diphenylpropylamins beträgt 149,5 g (theoretische Ausbeute). Der Schmelzpunkt liegt bei 97 - 102°C und erhöht sich durch Kristallisieren aus Ethanol auf 105 - 106°C.

(a2) Zu 1000 ml einer Suspension der gemäß (a1) hergestellten rohen Schiff'schen-Base in Methanol wird unter Rühren innerhalb von 40 min Natriumtetrahydroborat (37,8 g; 1,0 mol) gegeben; dann wird das Gemisch 3 Stunden lang gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert; zum Rückstand wird 800 ml Wasser gegeben, worauf dreimal mit 200 ml Chloroform extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft; durch Ansäuern mit salzsaurem Ethylacetat bis zu pH 1 wird das Hydrochlorid gebildet. Ausbeute 145,0 g (88 %); F. 171 - 173°C (aus wässrigem Ethanol).

(b) Ein Gemisch aus der gemäß (a1) hergestellten umkristallisierten Schiff'schen Base (112,04 g; 0,3 mol), 500 ml Ethanol und 16 g 10 %-iger Palladium/Aktivkohle wird bei 25°C und Atmosphärendruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wird der Rest mit 30 ml Salzsäure (37 %-ig) bis zu pH 1 angesäuert; dann wird das entstandene Salz mit 140 ml Wasser vermischt. So erhält man 119 g (96,3 %) KHL-8430; F. 171 - 173°C.

(c) Ein Gemisch aus 3,3-Diphenylpropylamin (21,1 g; 0,1 mol), 3,4-Dimethoxyacetophenon (18,0 g; 0,1 mol) und 200 ml Xylol wird mit einem Wasserabscheider-Aufsatz bis zur Beendigung der Wasserabtrennung erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann bei vermindertem Druck abdestilliert; die zurückgebliebene Schiff'sche Base (75 g) wird mit einem Gemisch aus 250 ml Ethanol und 2 g 10 %-iger Palladium/Aktivkohle gemäß (b) hydriert und aufgearbeitet. Man erhält 31,5 g (84 %) KHL-8430.

(d) Ein Gemisch aus 3,3-Diphenylpropylamin (21,1 g; 0,1 mol), 3,4-Dimethoxyacetophenon (18,0 g; 0,1 mol), 200 ml Ethanol und 2 g 10 %-iger Palladium/Aktivkohle wird bei einem Druck von 1,0 MPa hydriert. Nach Filtrieren, Eindampfen, Salzbildung mit salzsaurem Ethylacetat und Kristallisieren aus Ethanol erhält man 27,2 g (73 %) KHL-8430; F. 171 - 173°C.

(e) Aus der gemäß (a2) hergestellten 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,6-diphenyl-3-azahexan-Base wird in Ethanol-Medium mit 1 Äquivalent 2 N Schwefelsäure das Sulfat hergestellt; F. 195 - 198°C.

(f) Ein Gemisch aus der gemäß Beispiel (a1) hergestellten rohen Schiff'schen Base, 1000 ml Ethanol und 4 g Raney-Nickel wird bei Atmosphärendruck und 20°C hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wird mit salzsaurem Ethylacetat oder salzsaurem Ethanol das Hydrochlorid gebildet. Man erhält 145,0g(88 %) KHL-8430; F. 171 - 173°C.

(g) In analoger Weise wie bei (e) sind das Hydrobromid (F. 176 - 178°C), das Nitrat (F. 150 - 152°C) und das Nicotinat (F. 105 - 106°C) zugänglich.

Beispiel 2

(a) Ein Gemisch aus 28,0 g 1-Brom-3,3-diphenylpropan, 27,1 g 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-benzylaminomethan, 15,0 g Kaliumcarbonat und 100 ml Dimethylformamid wird 16 h lang bei 70°C gerührt. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert; der Rückstand wird in 100 ml Eisessiglösung mit 0,5 g Platinoxid-Katalysator bei 70°C und 0,4 MPa hydriert. Nach Beendigung der

Wasserstoffaufnahme (etwa 5 h) wird mit 100 ml Methanol verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand wird gemäß Beispiel 1 (a2) das Hydrochlorid gebildet und aus Ethanol kristallisiert. Man erhält 31,0 g KHL-8430 (F. 171-173°C), das mit der gemäß Beispiel 1 (a2) hergestellten Verbindung identisch ist.

- 5 (b) Ein Gemisch aus 18,1 g 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-aminoethan (J. Chem. Soc. 1963, 4289), 10,6 g Benzaldehyd, 100 ml Methanol und 1 Tropfen Pyridin läßt man bei 20°C zwei Tage lang stehen; dann werden innerhalb von 30 min 3,8 g Natriumtetrahydroborat zu dem Gemisch zugegeben, worauf 3 h lang gerührt wird. Das Lösungsmittel wird dann abdestilliert; der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen wird das Chloroform eingedampft. Das so gewonnene 1-Phenyl-  
10 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-azabutan (27,1 g) kann unmittelbar bei dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren eingesetzt werden.

### Beispiel 3

15

- Zu einem Gemisch aus 18,1 g 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-aminoethan, 15 g Kaliumcarbonat und 100 ml Butanol werden unter Rühren und Erhitzen innerhalb von etwa 1 h 50 ml einer Lösung von 23,7 g 1-Chlor-3,3-diphenylpropan in Butanol gegeben, worauf bis zur Beendigung der Gasentwicklung weiter erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird filtriert und ein gedampft; gemäß Beispiel 1 (a2) wird das Hydrochlorid erzeugt  
20 und aus wässrigem Ethanol zweimal kristallisiert. Man erhält 28,5 g KHL-8430; F. 171-172°C.

### Beispiel 4

25

- Ein Gemisch aus 21,0 g 1-Amino-3,3-diphenylpropan, 24,5 g 1-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan (Bull. Soc. Chim. France, 1973, 2665), 15 g Kaliumcarbonat und 80 ml Dimethylformamid wird bei 50°C 15 h lang gerührt und filtriert. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Salzbildung gemäß Beispiel 1 (a2) und zweimaligem Kristallisieren aus wässrigem Ethanol erhält man 24,0 g KHL-8430; F. 171 - 173°C.

30

### Beispiel 5

- 180 ml einer ethanolischen Lösung von 21,0 g 3,3-Diphenyl-propionaldehyd (J. Med. Chem. 7 (1964),  
35 623) und 18,1 g 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-aminoethan wird 40 min lang erhitzt; dann wird das Gemisch nach Zugabe von 2 ml Wasser bei 33 - 35°C innerhalb von 30 min mit 4 g Natriumtetrahydroborat umgesetzt. nach Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser behandelt und mit Chloroform extrahiert; die Chloroformlösung wird gemäß Beispiel 1 (a2) aufgearbeitet. Man erhält 30,0 g KHL-8430; F. 171 -173°C (aus wässrigem Ethanol).

40

### Beispiel 6

- 27,1 g 1-Phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-azabutan (hergestellt gemäß Beispiel 2(b)) werden in 80 ml  
45 Dimethylformamid bei 70°C unter Rühren innerhalb 1 h tropfenweise mit 7,1 g 2-Chlorethanol versetzt. Dann wird noch weitere 5 h gerührt und danach filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, in 150 ml Chloroform aufgelöst und mit 20 ml Thionylchlorid 1 h lang erhitzt (bis zum Aufhören der Gasentwicklung). Das nach dem Eindampfen zurückgebliebene Salz wird in Wasser gelöst, unter Eiskühlung alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des  
50 Ethers bleibt das entstandene 1-[N-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethan-1-yl]-N-benzyl]-amino-2-chlorethan als Öl zurück.

- Von diesem Rohprodukt werden 16,5 g in 100 ml Benzol gelöst und unter Rühren mit 9,7 g Diphenylacetonitril und 2,5 g Natriumamid 2 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugemischt, die Benzolphase abgetrennt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst; das mit  
55 salzsaurem Ethanol gebildete 1,1-Diphenyl-1-cyano-3-[N-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan-1-yl]-N-benzyl]-aminopropan-hydrochlorid wird aus Ethanol kristallisiert.

Von dem so erhaltenen Hydrochlorid werden 10 g in 100 ml Wasser gelöst, worauf unter Kühlen alkalisch gemacht, mit 100 ml Benzol extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert wird. Das Filtrat wird mit 10,0 g Natriumamid 2 h unter Rühren erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml konzentrierter Essigsäure aufgelöst und mit 0,1 g Platinoxid-Katalysator bei 70 °C und 0,4 MPa etwa 5 h hydriert. Das Gemisch wird dann mit 50 ml Methanol verdünnt, abfiltriert und eingedampft; durch leichtes Erhitzen mit salzsaurem Ethanol wird das Salz gebildet. Nach Kristallisieren mit wässrigem Ethanol erhält man 6,2 g KHL-8430; F. 171-172 °C.

#### 10 Beispiel 7

15,1 g 1-Phenyl-1-hydroxy-3-aminopropan und 19,0 g 3,4-Dimethoxyacetophenon werden bei 80 °C und 130-160 Pa 16 h lang gerührt. Nach dem Abkühlen wird ein Gemisch von 50 ml Methanol und 2 ml Wasser zugemischt und mit 3,5 g Natriumtetrahydroborat bei 30-40 °C 2 h lang umgesetzt. Nach  
 15 Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen; mit salzsaurem Ethanol wird das Salz gebildet. Das so erhaltene rohe 1-Phenyl-1-hydroxy-3-[N-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan-1-yl]]-aminopropan-hydrochlorid wird in 100 ml Benzol suspendiert; dann werden unter Rühren innerhalb von 40 min 40 ml Thionylchlorid zugegeben; die Suspension wird noch eine weitere Stunde lang bei 40 °C gerührt. Das Gemisch wird danach im Wasserstrahlpumpenrahmen eingedampft (max. 40 °C);  
 20 der Rückstand wird in 100 ml Benzol aufgenommen und mit 20 g Aluminiumchlorid bei 55-60 °C 1 h lang und dann unter Erhitzen weitere 2 h umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Salzsäure enthaltendes Eis gegossen. Die Benzolphase wird abgetrennt und das Benzol mit Wasser ausgewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert; die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet. Dann wird mit salzsaurem Ethanol das Salz  
 25 gebildet. Man erhält so KHL-8430; F. 172-173 °C.

#### Beispiel 8

30 Zu 15,8 g der Base 2,6,6-Triphenyl-3-azahexan (Fendilin) werden unter Kühlen 5,9 g 98-100 %ige Ameisensäure gegeben; dann setzt man dem so entstandenen dicken Öl innerhalb von 5 min 5,7 g 30 %ige wässrige Formaldehydlösung zu. Das Gemisch wird bis zum Beginn der Gasentwicklung auf 40 °C gehalten, dann wird das Erhitzen 30 min lang unterbrochen. Danach wird das Gemisch 12 h lang bei 80 °C gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml 5 %iger Salzsäurelösung verrieben,  
 35 10 min lang im Wasserbad erwärmt und danach unter Kühlen alkalisch gemacht. Die Base wird mit Chloroform extrahiert, getrocknet, filtriert und eingedampft; der Rückstand wird in Ether gelöst und mit salzsaurem Ether in das Salz übergeführt. Man erhält so 14,2 g 3-Methyl-2,6,6-triphenyl-3-azahexan-hydrochlorid; F. 96 °C.

40

#### Beispiel 9

Ein Gemisch aus 30,0 g 1,5,5-Triphenyl-3-azapentan, 24,5 g 1-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan (Bull. Soc. Chim. France, 1973, 2665), 15,0 g Kaliumcarbonat und 100 ml Dimethylformamid wird 16 h lang  
 45 bei 70 °C gerührt. Dann wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert; der Rückstand wird in 100 ml Essigsäure mit 0,5 g Platinoxid bei 70 °C und 0,4 Pa hydriert, danach mit 100 ml Methanol verdünnt und filtriert, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Aus dem Rückstand wird gemäß Beispiel 1 (2a) das Salz gebildet. Man erhält 30,0 g KHL-8430; F. 171-173 °C (aus wässrigem Ethanol).

50

#### Beispiel 10

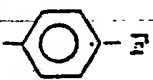
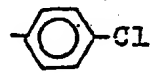
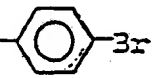
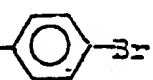
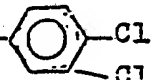
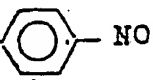
Zu einem Gemisch aus 21,0 g 1,1-Diphenyl-3-aminopropan und 10,5 g Natriumhydrogencarbonat werden innerhalb von 2 h 30 ml einer Lösung von 24,5 g 1-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan in Butanol  
 55 unter Sieden und Rühren zugetropft. Dann wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung weiter erhitzt; nach dem Abkühlen und Filtrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand wird in Etherlösung mit salzsaurem Ethanol das Salz gebildet, das dreimal mit wässrigem Ethanol kristallisiert wird. Man erhält so 18,0 g KHL-8430; F. 171-173 °C.

## Beispiele 11-53

- Nach den in den Beispielen 1 (a1) und 1 (a2) beschriebenen Verfahren und mit der gleichen Ausbeute können die in der Tabelle 2 angeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I (mit  $R^1 = H$ ) hergestellt werden. In der Tabelle sind die Bedeutung von  $R^2$  und Z, die salzbildende Säure, der Schmelzpunkt und die Literaturstellen zur Herstellung der Ketonkomponente, sofern diese nach einem in der Literatur erwähnten Verfahren hergestellt wurde, aufgeführt.

10

Tabelle 2

Bei- spiel Nr.	$R^2$	Z	Säure	F. (°C)	Herstellung der Ketonkomponente
11	H		HCl	176-8	J.A.C.S. <u>63</u> (1941) 974
12	H		HCl	178	J.Chem.Soc. <u>1947</u> , 231
13	H		HCl	168	Org.Synth.Coll. Voll. I: 109 (1932)
14	H		Maleinsäure	142	Org.Synth.Coll. Vol. I 109 (1932)
15	H		HCl	188	J.Chem.Soc. <u>1927</u> , 1855
16	H		HCl	197-8	J.A.C.S. <u>68</u> (1946) 1386